

UP

2004-04-08

TI

Liquid composition for producing photostructured polyacrylamide hydrogel layers, e.g. on transducers, comprises a film former, a comonomer with reactive linker groups, and a plasticizer

FN

DE10236460-A1



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 36 460 A1** 2004.02.26

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 36 460.5**
(22) Anmeldetag: **08.08.2002**
(43) Offenlegungstag: **26.02.2004**

(51) Int Cl.⁷: **G03F 7/027**
C08J 3/075, C08J 3/24

(71) Anmelder:
Siemens AG, 80333 München, DE

(72) Erfinder:
Feucht, Hans-Dieter, Dr., 71272 Renningen, DE;
Gumbrecht, Walter, Dr., 91074 Herzogenaurach,
DE

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **In Kontaktbelichtung fotostrukturierbares Hydrogel mit Linkergruppen**

(57) Zusammenfassung: Fotostrukturierbare liquide Zusammensetzung zur Erzeugung einer Hydrogelschicht auf Basis von Polyacrylamid, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung neben der Monomer-Vorstufe des Polyacrylamids, dem Vernetzungsmittel und Fotoinitator wenigstens einen Filmbildner, wenigstens ein Comonomer mit reaktiven Linkergruppen und wenigstens einen Weichmacher umfasst.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft fotostrukturierbare liquide Zusammensetzungen zur Erzeugung von Hydrogelen auf Basis von Polyacrylamid.

Stand der Technik

[0002] In der modernen biologischen Analysentechnik sowie in der medizinischen Diagnostik werden in zunehmenden Maße sogenannte Biochips eingesetzt. Biochips sind meist planare Trägersysteme aus Glas oder Kunststoff, deren Oberfläche mit einer zweidimensionalen Erkennungsschicht, welche biologische Erkennungsmoleküle umfasst, ausgerüstet sind. Ein bekanntes Beispiel für einen derartigen Biochip ist der optisch auslesbare DNA-Chip, welcher von F. Hänel, H.P. Saluz in BIOforum 9/99, Seiten 504-507 beschrieben ist.

[0003] Zur Steigerung der Empfindlichkeit derartiger Biochips sowie zur Optimierung der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse ist der Einsatz dreidimensionaler Immobilisierungsschichten für die biologischen Erkennungsmoleküle sinnvoll. So verwendet die Firma Schleicher & Schuell GmbH eine dreidimensionale Immobilisierungsschicht für ein Produkt mit dem Namen FAST™ Slides DNA-Chips, in denen Fänger-Oligos in einer dreidimensionalen Nitrocellulose-Membran immobilisiert sind (Schleicher & Schuell, BioMolecular Screening, Catalog 2001 (int. Ed.)).

[0004] Ein Problem bei der technischen Realisierung entsprechender Immobilisierungsschichten ist zunächst der Wunsch nach einer kostengünstigen Methode zum Aufbringen der Schichten auf die Chips oder auf Transducersysteme. Günstigerweise werden die Immobilisierungssysteme aus flüssigen Vorstufen auf eine geeignete Unterlage aufgetropft, darauf dispensiert, aufgeschleudert oder aufgedruckt. Zum Verfestigen der Schichten werden zum Beispiel thermische Polymerisation bzw. Vernetzung, Trocknungsvorgänge oder fotochemische Polymerisierungsvorgänge gewählt.

[0005] Ph. Arquint beschreibt für eine solche Anwendung ein fotovernetztes Hydrogel auf Basis eines vernetzten Polyacrylamids ("Integrated Blood Gas Sensor for pO₂, pCO₂ und pH based on Silicon Technology (Dissertation, Ph. Arquint, Uni Neuchatel, Schweiz, 1994).

[0006] Hydrogele spielen eine bedeutende Rolle in der chemischen und/oder biochemischen Analytik sowie insbesondere bei der Realisierung von Chemo- und Bio-Sensoren. Sie dienen dazu, ein wässriges Milieu in mechanisch stabiler Form bei gleichzeitiger Gewährleistung des Stoffaustausches mit einer überwiegend wässrigen Umgebung zu realisieren. Durch Wahl der chemischen Zusammensetzung, wie Netzwerk-Chemie, Maschenweite und Hydrophilie, können Wassergehalt, Quellverhalten, mechanische Stabilität, etc. der Hydrogele über weite Bereiche variiert werden.

[0007] Besonders attraktiv sind Hydrogele in ihrer Anwendung in der Mikrostrukturtechnik. Hier dienen Hydrogele in Schichtdicken von wenigen µm auf Transducerstrukturen als mikrochemische Reaktionsräume, in denen sich wässrige Chemie abspielen kann. Unter Transducerstrukturen versteht man elektrische, wie z. B. Dünnschicht-Edelmetall-Elektroden auf beispielsweise einem Silicium-Substrat, oder optische Transducer, wie z. B. auf Glas- oder Kunststoff-Flächen.

[0008] Ph. Arquint beschreibt in seiner Dissertation eine Methode, bei welcher Polyacrylamid-Hydrogele mit Hilfe einer annähernd halbleiterkompatiblen Methode auf Silicium-Wafern aufgebracht und fototechnisch strukturiert werden. Bei der beschriebenen Technologie liegt jedoch ein entscheidendes Problem vor:

Die auf den Silicium-Wafer aufgebrachte Schicht der Hydrogel-Vorstufe ist zum Zeitpunkt der Belichtung noch flüssig bzw. sogar stark klebrig, so dass eine in der Halbleitertechnik übliche, direkte Methode der Kontaktbelichtung nicht möglich ist. Kontaktbelichtung bedeutet, dass die Glasmaske, deren Struktur beim Fotoprozess auf die fotosensitive Schicht übertragen werden soll, direkt auf diese Schicht aufgelegt wird. Die fotovernetzende Schicht muss deshalb so beschaffen sein, dass sich die Glasmaske (Glas mit Chrom beschichtet) nach dem Belichtungsvorgang wieder leicht von der belichteten Schicht entfernen lässt, ohne die Schicht zu beschädigen. Das ist mit dem von Arquint beschriebenen System nicht möglich.

[0009] Ein weiterer Nachteil des von Arquint beschriebenen Systemes, d.h. der Hydrogel-Vorstufe, ist darin zu sehen, dass in der vernetzten Schicht keine reaktiven Linkergruppen zur Verfügung stehen, mit deren Hilfe chemische oder biologische Erkennungsmoleküle für analytische Anwendungen eingekoppelt werden.

Aufgabenstellung

[0010] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es die im Stand der Technik vorhandenen Nachteile zu beseitigen. Es soll eine Hydrogel-Vorstufe zur Erzeugung einer Hydrogelschicht mittels Fotostrukturierung in Kontaktbelichtung, welche darüber hinaus über reaktive Linkergruppen verfügt, bereitgestellt werden.

[0011] Die vorliegende Erfindung löst diese Aufgabe unter Nutzung der Basiskomponenten der von Arquint beschriebenen Polyacrylamid-Hydrogele, wie Acrylamid, Acryl- oder Methacryl-basierte Vernetzermoleküle und Fotoinitiator, durch Einführung weiterer Komponenten, die die Herstellung einer klebfreien, in Kontaktbelichtung fotostrukturierbaren Hydrogel-Vorstufe mit zusätzlichen reaktiven Linkergruppen ermöglichen.

[0012] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach eine fotostrukturierbare liquide Zusammen-

setzung zur Erzeugung einer Hydrogelschicht auf Basis von Polyacrylamid, die sich dadurch auszeichnet, dass sie neben der Monomer-Vorstufe des Polyacrylamids, dem Vernetzungsmittel und dem Fotoinitiator wenigstens einen Filmbildner, wenigstens ein Comonomer mit reaktiven Linkergruppen und wenigstens einen Weichmacher umfasst.

[0013] Nach Schichtherstellung und Fotostrukturierung wird ein mit Wasser quellbares Hydrogel erhalten, das reaktive Linkergruppen zur Immobilisierung chemischer oder biologischer Erkennungsmoleküle für analytische Anwendungen enthält und den Stoffaustausch mit einer überwiegend wässrigen Umgebung gewährleistet.

[0014] Vorzugsweise ist der Filmbildner ein wasserlösliches Polymer und aus der Gruppe ausgewählt, die aus Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid und/oder Polyhydroxyethylmethacrylat besteht.

[0015] Durch Variation des Anteils des Filmbildners in der Zusammensetzung wird ein Parameter zur Einstellung der Maschenweite des Hydrogeles zur Verfügung gestellt.

[0016] Das Comonomer mit reaktiven Linkergruppen ist vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt, die aus Maleinsäureanhydrid und/oder Glycidyl(meth)acrylat besteht. Diese Strukturen sind insbesondere zur Anknüpfung bzw. Ankoppelung an Funktionen chemischer und/oder biologischer Moleküle sinnvoll.

[0017] Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Zusammensetzung einen Weichmacher auf, der aus Di- und/oder Triethylenglykol ausgewählt ist. Durch Optimierung des Di- und/oder Triethylenglykol-Anteils kann die getrocknete Vorstufenschicht in ihrem Polymerisierungsverhalten verbessert werden, ohne dass die Schicht klebt. Das Polyacrylamidgerüst basiert auf Acrylsäureamid, Methylenbisacrylamid und/oder Dimethacrylsäureester, wie Tetraethylenglycoldimethacrylat.

[0018] Die Zusammensetzung liegt vorzugsweise in einem polaren, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel vor. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid. Durch Variation des Lösungsmittels, und/oder des Lösungsmittelsanteils kann die Viskosität des Systems eingestellt werden.

Ausführungsbeispiel

[0019] Als ein die Erfindung veranschaulichendes Beispiel kann die folgende Zusammensetzung einer Hydrogel-Vorstufe genannt werden:

- 750 mg Acrylsäureamid
- 25 mg Methylenbisacrylamid
- 300 mg Glycidylmethacrylat
- 25 mg 2,2,-Dimethoxy-2-phenylacetophenon
- 500 mg Polyvinylpyrrolidon
- 150 mg Triethylenglykol
- 1 ml Dimethylformamid.

[0020] Die Lösung kann mit einer herkömmlichen

Lackschleuder auf ein Substrat, beispielsweise einen Silicium-Wafer, aufgeschleudert werden. Zur Verbesserung der Haftung können herkömmliche Zusätze verwendet werden, bzw. der Wafer kann einer Vorbehandlung unterworfen werden (siehe Arquint, a.a.O.). Anschließend wird die aufgeschleuderte Schicht durch einen Prebake-Schritt getrocknet und durch direktes Auflegen der Maske im herkömmlichen Kontaktbelichtungsverfahren belichtet. Die Entwicklung nicht vernetzter Bereiche sowie die Extraktion vernetzter Strukturen, d.h. die Entfernung von Hilfskomponenten, unvernetzten Monomeren und löslichen Fotoinitiator-Produkten, kann beispielsweise mit Wasser oder mit wasserhaltigen Lösungsmitteln erfolgen.

[0021] Die Zusammensetzung zur Erzeugung einer Hydrogelschicht, wie sie hier beansprucht wird, weist eine Mischbarkeit der eingesetzten Komponenten in einem breit variierbaren Mischungsverhältnis, eine gute Einstellbarkeit der Viskosität, eine gute Schleuderfähigkeit sowie eine gute Filmbildung auf. Nach dem Trocknen der Hydrogelfilme entsteht eine klebfreie Filmoberfläche. Die Filmschicht weist eine zur Fotoinitiation ausreichende Transparenz für Licht auf. Die Vernetzungsdichte und die Quellbarkeit in Wasser ist durch den Anteil des Vernetzungsmittels und durch den Anteil des eingesetzten Filmbildners einstellbar. Nach der Fotostrukturierung lassen sich die Hilfskomponenten, wie Filmbildner und Weichmacher leicht auswaschen. Die Haftung zur Substratoberfläche kann mittels üblicher Haftvermittlersysteme, z. B. auf Silanbasis, verstärkt werden.

Patentansprüche

1. Fotostrukturierbare liquide Zusammensetzung zur Erzeugung einer Hydrogelschicht auf Basis von Polyacrylamid, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung neben der Monomer-Vorstufe des Polyacrylamids, dem Vernetzungsmittel und Fotoinitiator wenigstens einen Filmbildner, wenigstens ein Comonomer mit reaktiven Linkergruppen und wenigstens einen Weichmacher umfasst.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Filmbildner ein wasserlösliches Polymer ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Polymer als Filmbildner aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid und/oder Polyhydroxyethylmethacrylat besteht.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Comonomer mit reaktiven Linkergruppen aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Maleinsäureanhydrid und/oder Glycidyl(meth)acrylat besteht.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Weichmacher aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Mono-, Di- und/oder Triethylenglykol besteht.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyacrylamidgerüst auf Acrylsäureamid, Methylenbisacrylamid und/oder Dimethacrylsäureester basiert.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einem polaren, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel vorliegt.

8. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 7 zur Erzeugung eines Hydrogels mittels Fotostrukturierung durch Kontaktbelichtung.

9. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Erzeugung einer Immobilisierungsschicht für Biomoleküle auf einer Transduceroberfläche.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen